

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

### **Preditores de desfechos adversos nas grávidas com Lúpus – Casuística do Hospital de Santa Maria**

Inês Ferreira Jorge



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

### **Preditores de desfechos adversos nas grávidas com Lúpus – Casuística do Hospital de Santa Maria**

Inês Ferreira Jorge

**Orientado por:**

Dra. Mónica Centeno

---

**Abril'2019**

# 1. RESUMO

O LES é uma doença autoimune crônica que afeta predominantemente mulheres em idade reprodutiva.

O objetivo deste trabalho foi determinar os desfechos obstétricos das grávidas com LES e relacionar os desfechos adversos mais frequentes com os preditores/fatores de risco. Para isso, foi feito um estudo retrospectivo de 59 gestações vigiadas na consulta de Medicina Materno-Fetal do CHULN - Hospital de Santa Maria, entre Janeiro de 2013 e Julho de 2018. Foram analisados os dados respectivos ao período pré-concepcional, à gravidez, ao parto e ao pós-parto. Os desfechos “PPT”, “RCF”, “PE”, “aborto/morte fetal”, “complicações pós-parto” e “flares” foram relacionados com vários fatores de risco, nomeadamente doença ativa no período pré-concepcional, presença de nefrite lúpica, SAAF ou HTA, perfil de anticorpos, alterações laboratoriais, flares e envolvimento cardíaco e/ou pulmonar da doença.

A maioria das gestações ocorreu com a doença inativa ou em remissão (89,83%). Observaram-se 6 casos de nefrite lúpica (10,17%), 15 de SAAF (25,42%) e 6 de HTA (10,17%) e registaram-se 15 casos de flare (25,42%). Registaram-se 2 casos de PE (3,39%), um caso de TVS (1,69%) e 7 casos de RCF (11,86%). Ocorreu aborto/morte fetal em 6 gestações (10,17%). Registaram-se 6 PPT (10,17%), 23 cesarianas (38,98%) e 12 casos de complicações pós-parto (20,34%).

Concluiu-se que o LES com envolvimento cardíaco e o LES com envolvimento pulmonar foram preditores de aborto/morte fetal, assim como o SAAF. A hipocomplementémia na gravidez foi preditora de complicações pós-parto e a proteinúria na gravidez e a doença ativa no período pré-concepcional foram preditores de flares na gravidez.

Em conclusão, as doentes com LES são um grupo de risco para desfechos obstétricos adversos, sendo fundamental uma vigilância adequada da grávida e do feto e o tratamento adequado da doença e das suas complicações.

**Palavras-chave:** Lúpus eritematoso sistémico, gravidez, flares, aborto/morte fetal, síndrome dos anticorpos anti-fosfolípidos

## 2. ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease that predominantly affects women of childbearing age.

The aim of this study was to determine the obstetric outcomes of pregnant women with SLE and to compare the most frequent adverse outcomes with the predictors/risk factors. For that purpose, a retrospective study of 59 pregnancies monitored at the Maternal-Fetal Medicine outpatient clinic of Hospital de Santa Maria between January 2013 and July 2018 was performed. Data regarding the pre-conceptional period, pregnancy, delivery and postpartum was analyzed and the outcomes “preterm labour”, “fetal growth restriction”, “pre-eclampsia”, “abortion/fetal death”, “postpartum complications” and “flares” were compared with several risk factors, such as active disease in the preconceptional period, presence of lupus nephritis, antiphospholipid antibody syndrome or arterial hypertension, antibody profile, laboratory abnormalities, flares, and cardiac and/ or pulmonary involvement of the disease.

The majority of pregnancies occurred with inactive disease or remission (89,83%). Six cases of lupus nephritis (10,17%), 15 cases of antiphospholipid antibody syndrome (25,42%) and 6 cases of hypertension (10,17%) were observed. Fifteen cases of flare (25,42%) were recorded. There were 2 cases of pre-eclampsia (3,39%), 1 case of superficial venous thrombosis (1,69%) and 7 cases of fetal growth restriction (11,86%). Abortion/fetal death occurred in 6 pregnancies (10,17%). There were 6 preterm labours (10,17%), 23 cesarean sections (38,98%) and 12 cases of postpartum complications (20,34%).

It was concluded that SLE with cardiac involvement and SLE with pulmonary involvement were predictors of fetal abortion/death, as well as antiphospholipid antibody syndrome. Hypocomplementemia in pregnancy was a predictor of postpartum complications and proteinuria in pregnancy and active disease in the preconceptional period were predictors of pregnancy flares.

In conclusion, as SLE patients represent a risk group for poor obstetrical outcomes, an adequate monitoring of the mother and fetus and adequate treatment of the disease and its complications are key features for the management of this disease.

**Key-words:** Systemic lupus erythematosus, pregnancy, flares, abortion/fetal death, antiphospholipid antibody syndrome

### 3. ÍNDICE

1.	RESUMO .....	3
2.	ABSTRACT .....	4
3.	ÍNDICE .....	6
4.	ACRÓNIMOS .....	7
5.	INTRODUÇÃO .....	9
6.	MATERIAIS E MÉTODOS .....	11
7.	RESULTADOS .....	13
8.	DISCUSSÃO .....	24
9.	AGRADECIMENTOS .....	28
10.	BIBLIOGRAFIA .....	29

## 4. ACRÓNIMOS

AAF: anticorpos anti-fosfolípidos

AAS: ácido acetilsalicílico

AR: artrite reumatoide

E: eclâmpsia

EA: espondilite anquilosante

FA: frequência absoluta

FIV: fertilização in vitro

FR: frequência relativa

HBPM: heparina de baixo peso molecular

HTA: hipertensão arterial

IPAU: índice de pulsatilidade da artéria umbilical

ITU: infecção do trato urinário

LES: lúpus eritematoso sistémico

NA: não aplicável

OPN: ossos próprios do nariz

PCR: proteína C reativa

PE: pré-eclâmpsia

PMA: procriação medicamente assistida

PN: prega da nuca

PPT: parto pré-termo

RCF: restrição de crescimento fetal

RPM: rotura prematura de membranas

SAAF: síndrome dos anticorpos anti-fosfolípidos

TEP: tromboembolismo pulmonar

TN: translucência da nuca

TP: trabalho de parto

TVP: trombose venosa profunda

TVS: trombose venosa superficial

UCE: unidade de concentrado eritrocitário

VS: velocidade de sedimentação



## 5. INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença crônica autoimune que afeta maioritariamente mulheres em idade reprodutiva. A prevalência varia com a raça e etnia mas estima-se que seja cerca de 1:1000, com uma razão mulher/homem de 10:1. (1) A incidência é de 1:700-2000 na população em geral (1:200 em afro-americanos), com pico entre os 15 e os 40 anos. (2)

A sua patogénese envolve interações complexas entre fatores genéticos e ambientais, sendo que as células do sistema imunitário de doentes com LES apresentam múltiplas anomalias no que toca à sinalização entre células, o que origina hiperatividade intrínseca e hiper-responsividade do sistema auto-imune, com envolvimento multissistémico. (3)

Ao longo dos anos, com a evolução da compreensão fisiopatológica da doença, as alternativas terapêuticas tornaram-se mais eficazes, o que originou maior taxa de sobrevida e maior número de gravidezes em mulheres com LES. No entanto, esta doença confere à gravidez um risco significativo de complicações obstétricas, neonatais e comorbilidades maternas, cuja patogénese se relaciona maioritariamente com a insuficiência útero-placentária existente. Sabe-se que existe um desequilíbrio entre fatores angiogénicos e antiangiogénicos, com predomínio dos últimos na circulação materna e, em menor escala, na veia umbilical; sugere-se também que haja um estado inflamatório sub-clínico que possa contribuir para as complicações desta doença durante a gravidez. (4)

No que concerne a complicações obstétricas, há um incremento do risco de aborto, parto pré-termo, morte fetal, complicações hipertensivas (pré-eclâmpsia/eclâmpsia e síndrome de HELLP), diabetes gestacional, restrição de crescimento fetal e maior taxa de cesarianas. (5) (6)

Os recém-nascidos de grávidas com LES têm maior probabilidade de ter anomalias congénitas, LES neonatal e de serem leves para a idade gestacional. A mortalidade neonatal está também aumentada. (7) (8) (9) (10)

Por último, das comorbilidades maternas destacam-se infeções durante a gravidez, complicações tromboembólicas (tromboembolismo pulmonar e trombose venosa profunda) e complicações no pós-parto, nomeadamente infeção, hemorragia, maior número de flares e falência da lactação. (5) (7)

Inúmeros são os preditores das complicações e desfechos adversos, dos quais se destacam: nefrite lúpica prévia ou atual, interrupção de terapêutica com hidroxicloroquina, doença ativa nos 6 meses anteriores à concepção e síndrome dos anticorpos antifosfolípidos ou apenas presença destes anticorpos sem critérios para a definição do síndrome. Outros fatores de risco são a hipocomplementémia, trombocitopénia e altos níveis dos anticorpos anti-dsDNA, anti-SSA/Ro e anti-SSB/La. (11) (12) (13)

Contudo, graças à melhoria verificada ao nível do aconselhamento pré-concepcional, do tratamento e da monitorização fetal, verificou-se um aumento dos desfechos favoráveis da gravidez, sendo que as complicações sofreram uma grande redução nos últimos anos, tendo a perda fetal (aborto e morte fetal) diminuído de 43% na década de 1960 para 17% em 2000. (14)

## 6. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo que incluiu 59 gestações de 52 mulheres com diagnóstico de LES vigiadas na consulta de Medicina Materno-Fetal do Hospital de Santa Maria, pertencente ao Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte (CHULN).

Para o início da seleção da amostra, foi feita uma pesquisa informática na base de dados da consulta com a palavra-chave de diagnóstico de “LES”, no período compreendido entre Janeiro de 2013 e Julho de 2018.

Foram excluídas 18 gestações por falta de registos completos.

Mediante a consulta dos processos clínicos das consultas e dos internamentos desta amostra, foram colhidos os dados demográficos das doentes e os dados respetivos ao período pré-concepcional, à gravidez, ao parto e pós-parto. No período pré-concepcional foram analisadas a duração e manifestações da doença, atividade lúpica pré-concepcional, presença de SAAF, nefrite lúpica e HTA, terapêutica, história obstétrica prévia, antecedentes pessoais relevantes e realização de consulta pré-concepcional.

Relativamente à gravidez, foram avaliados o recurso a PMA, o número de fetos, comorbilidades, alterações ecográficas, percentil de crescimento fetal no 3ºT, realização de ecocardiograma fetal, alterações laboratoriais e perfil de anticorpos (ANA, anti-SSA, anti-SSB, anti-dsDNA, anti-RNP e antifosfolípidos), existência de flares, fenómenos tromboembólicos, complicações hipertensivas e terapêutica efetuada.

Quanto ao parto e pós-parto foram analisados: idade gestacional no parto, tipo de parto, complicações pós-parto (hemorragia, doença tromboembólica, infeção, anemia), existência de flares e terapêutica efetuada.

Como desfechos adversos, foram considerados os seguintes: RCF, diabetes gestacional, infeção, pré-eclâmpsia/eclâmpsia, complicações tromboembólicas, aborto ou morte fetal, PPT, cesariana, flares (na gravidez e no pós-parto) e complicações pós-parto (hemorragia, complicações hipertensivas, doença tromboembólica, infeção, anemia).

Como preditores de desfechos adversos (fatores de risco), foram considerados os seguintes: doença ativa no período pré-concepcional e/ou conceção, presença de nefrite lúpica, presença de SAAF ou de AAF sem critérios para SAAF, anticorpos SSA e/ou SSB positivos, anticorpos anti-dsDNA positivos, anticorpos anti-RNP positivos, hipocomplementémia, proteinúria, trombocitopénia, HTA, LES com envolvimento cardíaco e LES com envolvimento pulmonar.

Foram usadas as seguintes definições:

- Aborto precoce: perda gestacional espontânea antes das 12 semanas;
- Aborto tardio: perda gestacional entre as 12 e as 22 semanas;
- Morte fetal: morte do feto a partir das 22 semanas;
- Parto pré-termo: parto entre as 22 e as 37 semanas;
- Parto de termo: parto entre as 37 e as 42 semanas;
- Restrição de crescimento fetal: estimativa ecográfica de peso fetal inferior ao percentil 10 para a idade gestacional;
- Pré-eclâmpsia: início de hipertensão e proteinúria ou hipertensão e disfunção de órgão alvo após as 20 semanas de gestação, numa mulher previamente normotensa;
- Pré-eclâmpsia sobreposta em HTA crónica: agravamento da hipertensão com aparecimento de proteinúria de novo ou outras características de PE, numa mulher com HTA crónica prévia;
- Hipertensão gestacional: início, de novo, de hipertensão sem proteinúria ou outras características de PE após as 20 semanas de gestação;
- Eclâmpsia: convulsões numa grávida com PE;
- Flare: aumento da atividade lúpica em doente previamente controlada.

Após a construção de uma base de dados, foi feita a análise descritiva das variáveis, utilizando o Microsoft Excel 2013. Para as variáveis quantitativas foram utilizadas a média, mediana, moda, desvio padrão e variância, sendo o intervalo de confiança de 0.95. Para as variáveis qualitativas foram utilizadas a frequência absoluta e a frequência relativa.

As variáveis qualitativas foram comparadas utilizando o teste exato de Fisher e, quando indicado, o teste do Qui-quadrado com correção de Yates, sendo que o nível de significância estabelecido foi de 0,05 para ambos. Foram comparadas as variáveis “PPT”, “RCF”, “PE”, “aborto/morte fetal”, “complicações pós-parto” e “flares” com os preditores/fatores de risco supramencionados.

## 7. RESULTADOS

A média de idades das grávidas com LES foi de  $33,50 \pm 5,64$  anos (mínimo 18 e máximo 46).

Das 52 mulheres que constituem a amostra, 48 são de raça caucasiana (92,31%) e 4 de raça negra (7,69%).

<i>Idade das grávidas</i>	
<b>Média</b>	33,50847458
<b>Mediana</b>	35
<b>Moda</b>	29
<b>Mínimo</b>	18
<b>Máximo</b>	46

*Figura 1 - Estatística descritiva para a idade das grávidas com LES*

Em 28 dos casos as mulheres eram primigestas (47,46%), 16 com uma gravidez prévia (27,12%), 8 com duas (13,56%), 6 com três (10,17%) e 1 com quatro (1,69%).

Das 59 gestações, 1 foi gemelar (1,69%) e as restantes 58 foram de feto único (98,31%), tendo 53 sido espontâneas (89,83%) e 6 necessitado de recurso a FIV (10,17%).

Existia história de aborto prévio em 15 casos (25,42%). Destes, eram 8 os casos associados a SAAF. Existiam 4 casos com história de morte fetal prévia (6,78%), dos quais 2 estão associados a SAAF.

Relativamente a **antecedentes pessoais** relevantes, apuraram-se 9 casos de antecedentes tromboembólicos (14,24%), nomeadamente 6 TVP (10,17%), 2 TEP (3,39%) e 1 TVS (1,69%); 3 das mulheres tinham hipotireoidismo (5,08%) e existiam 6 casos de outras doenças do foro reumatológico (10,17%).

No **período pré-concepcional**, 11 gestações ocorreram em mulheres que não faziam qualquer tipo de terapêutica (18,64%) e, das 48 gestações que ocorreram em mulheres medicadas (81,36%), a distribuição foi a seguinte: 47 faziam HCQ (79,66%), 33 estavam sob corticoterapia com prednisolona (55,93%) e 13 necessitavam de azatioprina para controlo da doença (22,03%). Adicionalmente, em 23 casos registou-se

terapêutica com AAS (38,98%) e 10 com HBPM (16,95%), nomeadamente enoxaparina.

TERAPÊUTICA	VALOR	%(N=59)
<b>Antes da gravidez</b>		
Nenhuma	11	18,64
Hidroxicloroquina	47	79,66
Prednisolona	33	55,93
Azatioprina	13	22,03
AAS	23	38,98
HBPM	10	16,95

*Figura 2 - Tabela de FA e FR relativas à terapêutica do LES no período pré-concepcional*

Relativamente ao diagnóstico de LES, a média de duração da doença foi de 9,97  $\pm$  6,32 anos (mínimo 0 e máximo 25).

A maioria das gestações ocorreu com a doença inativa ou em remissão (89,83%); contudo, em 6 dos casos, a doença encontrava-se ativa na data da conceção (10,17%).

Observaram-se 6 casos de nefrite lúpica (10,17%), 15 de SAAF (25,42%) e 6 de HTA crónica (10,17%), sendo secundária a nefrite lúpica em 4 dos casos (66,67%) e medicada com terapêutica anti-hipertensora em todos os casos.

As manifestações mais frequentes foram as cutâneas, articulares, imunológicas e hematológicas, por ordem decrescente. Existiram 2 casos de Síndrome de Sjogren secundário ao LES (3,39%).



*Figura 3 - FA das manifestações do LES*

<b>DADOS RELATIVOS AO LES</b>	<b>VALOR</b>	<b>% (N=59)</b>
<b>Atividade lúpica na concepção</b>		
Doença ativa	6	10,17
Doença inativa	53	89,83
<b>Manifestações</b>		
Cutâneas	45	76,27
Articulares	45	76,27
Imunológicas	15	25,42
Hematológicas	13	22,03
Renais	6	10,17
Serosas	5	8,47
Síndrome de Raynaud	4	6,78
Vasculares (exclui Raynaud)	4	6,78
Pulmonares	4	6,78
Cardíacas	3	5,08
Sistêmicas	2	3,39
Neurológicas	1	1,69
Nefrite lúpica	6	10,17
SAAF	15	25,42
HTA	6	10,17
	<b>VALOR</b>	<b>% (N=6)</b>
<b>HTA</b>		
Secundária a nefrite lúpica	4	66,67
Primária	2	33,33

*Figura 4 - Tabela de FA e FR dos dados relativos ao LES*

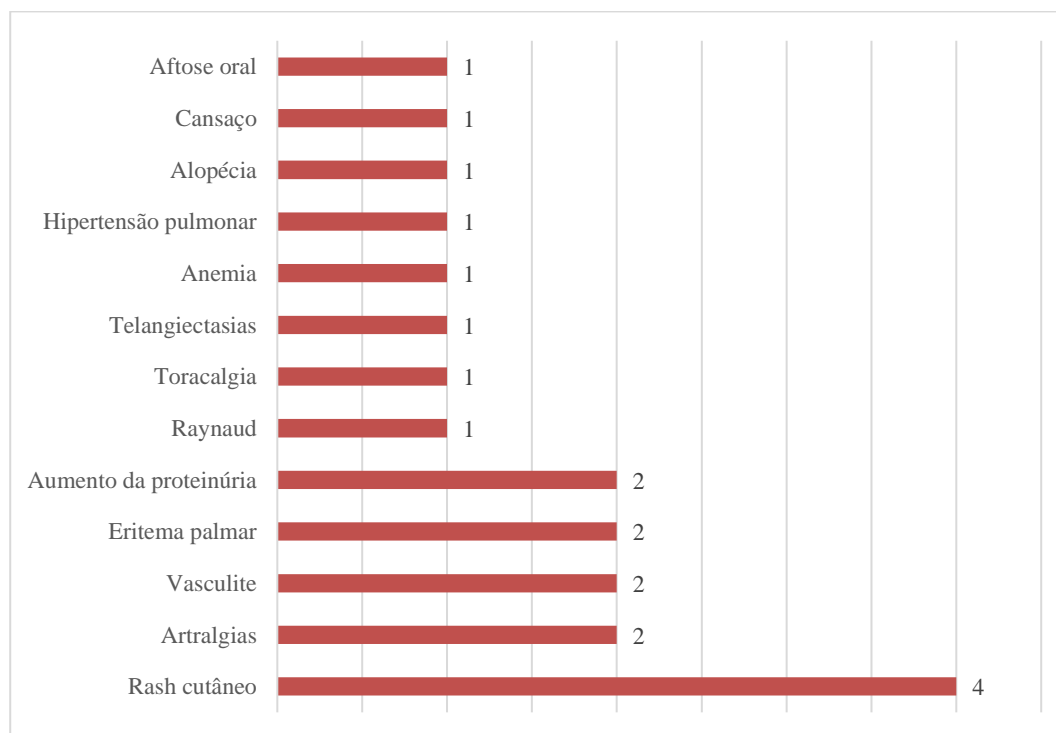
**Durante a gravidez**, a terapêutica realizada foi a seguinte: 50 casos de terapêutica com HCQ (84,75%), 33 casos com prednisolona (55,93%), 15 casos com azatioprina (25,42%) e 2 novos casos com tacrolimus (3,39%). 34 grávidas faziam AAS (57,63%) e 19 faziam HBPM (32,20%).

<b>TERAPÊUTICA DO LES</b>	<b>VALOR</b>	<b>%(N=59)</b>
<b>Durante a gravidez</b>		
Nenhuma	4	6,78
Hidroxicloroquina	50	84,75
Prednisolona	33	55,93
Azatioprina	15	25,42
Tacrolimus	2	3,39
AAS	34	57,63
HBPM	19	32,20

*Figura 5 - Tabela de FA e FR relativos à terapêutica do LES na gravidez*

45 das gestações (76,27%) ocorreram em mulheres que não realizaram consulta pré-concepcional.

Foram registados 15 casos de flare lúpico (25,42%), sendo que destes, 12 não necessitaram de tratamento (80%), 2 foram tratados com aumento da dosagem de prednisolona (13,33%) e no único caso registado de anemia hemolítica, este foi tratado com 1 UCE (6,66%). As manifestações dos flares encontram-se representadas na figura 6.



*Figura 6 - Gráfico da FA das manifestações dos flares*



Ocorreu anemia em 8 gestações (13,56%), leucopénia em 3 (5,08%), linfopénia em 3 (5,08%), neutropenia em 1 (1,69%), trombocitopénia em 4 (6,78%) e hipergamablobulinémia em 1 (1,69%).

Os níveis de complemento estavam diminuídos em 8 gestações (13,56%) e foi registada proteinúria em 10 (16,95%).

Os resultados relativos ao perfil de anticorpos foram os seguintes: AAF positivos em 17 casos (28,81%), anticorpos anti-RNP positivos em 9 casos (15,25%), anti-dsDNA positivo em 15 casos (25,42%) e ANA positivos em 37 casos (62,71%), dos quais SSA positivos em 18 casos (30,51%) e SSB positivos em 8 casos (13,56%), sendo que os últimos ocorreram sempre em concomitância com a presença de SSA.

	VALOR	% (N=59)
<b>Alterações analíticas</b>		
Anemia	8	13,56
Leucopénia	3	5,08
Linfopénia	3	5,08
Neutropénia	1	1,669
Trombocitopénia	4	6,78
Hipergamaglobulinémia	1	1,69
Hipocomplementémia	8	13,56
Proteinúria	10	16,95
NA (aborto precoce)	3	5,08
<b>Perfil de Anticorpos Positivos</b>		
AAF	17	28,81
Anti-RNP	9	15,25
ANA	37	62,71
Anti-dsDNA	15	25,42
SSA	18	30,51
SSB	8	13,56
NA (aborto precoce)	3	5,08

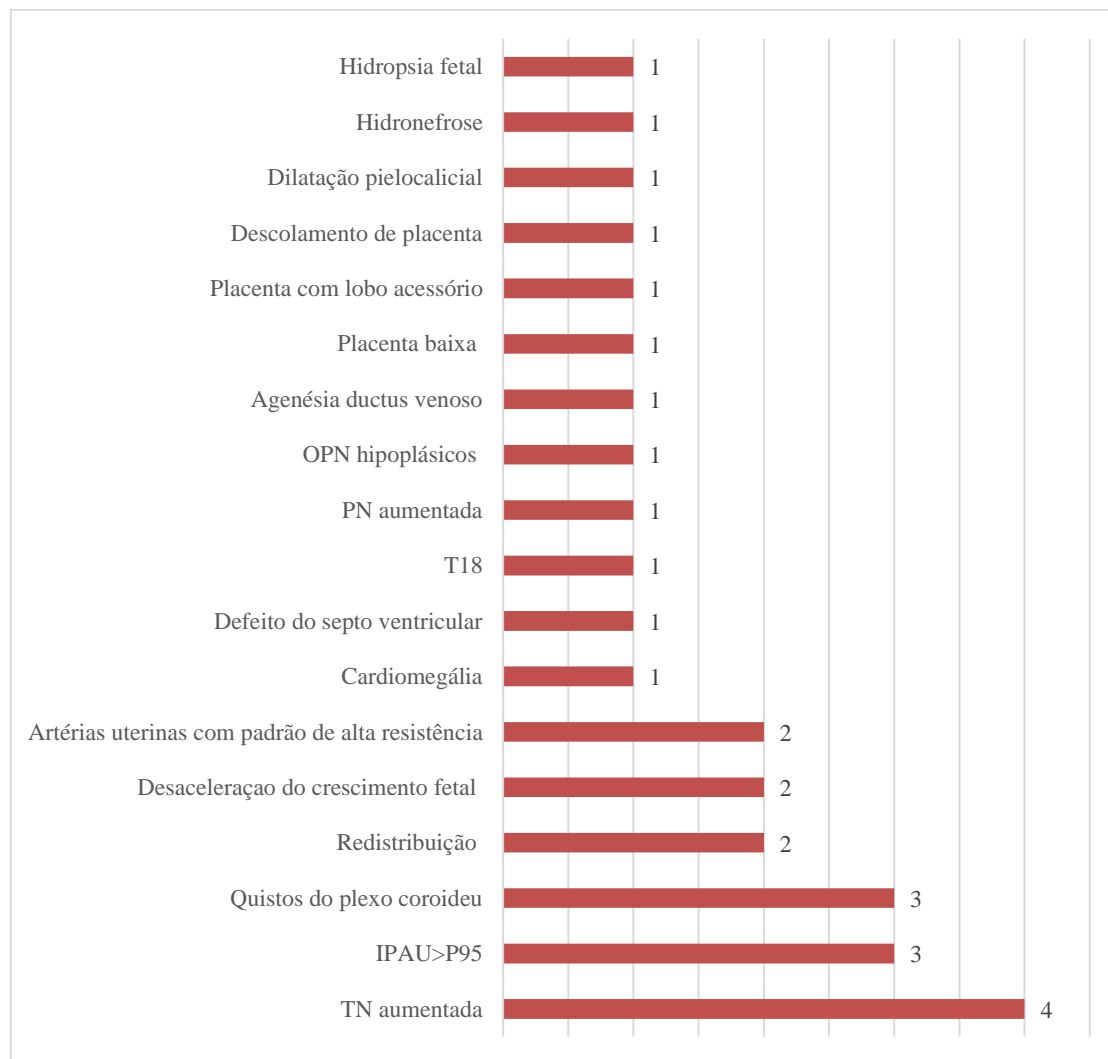
*Figura 7 - Tabela de FA e FR relativas às alterações laboratoriais das grávidas com LES*

Quanto a **complicações durante a gravidez**, registaram-se 6 casos de complicações hipertensivas (10,17%), sendo 2 de PE. Houve um caso de TVS (1,69%), que foi tratada com enoxaparina.

Relativamente à estimativa ecográfica do peso fetal no 3º trimestre, a média foi no percentil 42,94 (mínimo P1,3 e máximo P95), tendo ocorrido RCF em 7 das gestações (11,86%).

Registou-se ainda a ocorrência de várias comorbilidades, nomeadamente diabetes gestacional em 6 casos (10,17%), infeção respiratória com necessidade de antibioterapia em 2 casos (3,39%) e colestase gravídica em 2 casos (3,39%).

No decorrer da gravidez foram detetadas alterações ecográficas em 13 das gestações (22,03%), estando estas especificadas na figura 8.



*Figura 8 - Gráfico de FA das alterações ecográficas registadas nas grávidas com LES*

76.27% das grávidas realizaram ecocardiograma fetal e foram detetadas alterações em dois casos (4,44%).

Relativamente ao desfecho da gravidez, em 3 casos ocorreu aborto precoce (5,08%), em 2 casos ocorreu aborto tardio (3,39%) e em 1 caso ocorreu morte fetal (1,69%) às 30 semanas de um feto com trissomia 18.

COMPLICAÇÕES DA GRAVIDEZ	VALOR	% (N=59)
Hipertensivas	6	10,17
PE	2	3,39
Picos hipertensivos	4	6,78
Tromboembólicas	1	1,69
RCF	7	11,86
Aborto precoce	3	5,08
Aborto tardio	2	3,39
Morte fetal	1	1,69
Diabetes gestacional	6	10,17
Infeção respiratória	2	3,39
Colestase gravídica	2	3,39

*Figura 9 - Tabela de FA e FR relativas às complicações da gravidez*

No que concerne ao **parto**, a idade gestacional média no parto foi de  $38,56 \pm 1,47$  semanas (mínimo 34,6 e máximo 41,1).

Registaram-se 6 PPT (10,17%).

O trabalho de parto foi espontâneo em 24 casos (40,68%) e induzido em 16 casos (27,12%).

O tipo de parto foi predominantemente cesariana, tendo ocorrido em 23 das gestações (38,98%): em 13 casos foi eletiva (22,03%) e em 10 casos foi intraparto (16,95%). Em 17 casos o parto foi eutócico (28,81%), em 5 casos verificou-se necessidade de utilização de ventosa (8,47%), em 5 casos usaram-se fórceps (8,47%), em 3 casos o parto foi sequencial (5,08%).

Em 19 casos foi realizada terapêutica com hidrocortisona no parto (32,20%) para prevenção de insuficiência suprarrenal aguda.

<b>PARTO</b>	<b>VALOR</b>	<b>% (N=59)</b>
Termo	47	79,66
Pré-termo	6	10,17
NA (aborto/morte fetal)	6	10,17
<b>Trabalho de parto</b>		
Espontâneo	24	40,68
Induzido	16	27,12
Cesariana eletiva	13	22,03
NA (aborto/morte fetal)	6	10,17
<b>Tipo de parto</b>		
Eutócico	17	28,81
Ventosa	5	8,47
Fórceps	5	8,47
Sequencial	3	5,08
Cesariana intraparto	10	16,95
Cesariana eletiva	13	22,03
NA (aborto/morte fetal)	6	10,17

*Figura 10 - Tabela de FA e FR relativas aos dados do parto*

O **período do pós-parto** imediato foi marcado por complicações em 12 casos (20,34%): registou-se 1 caso de HTA numa mulher previamente normotensa; 6 casos de anemia (10,17%); 1 caso de hemorragia pós-parto (1,69%) e 4 casos de infeção (6,78%), sendo 2 deles infeções respiratórias (3,36%), 1 ITU (1,69%) e 1 infeção da ferida operatória (1,69%). Não foram observadas complicações tromboembólicas.

Registou-se 1 caso de exacerbação lúpica pós-parto (1,69%), com manifestações hematológicas.

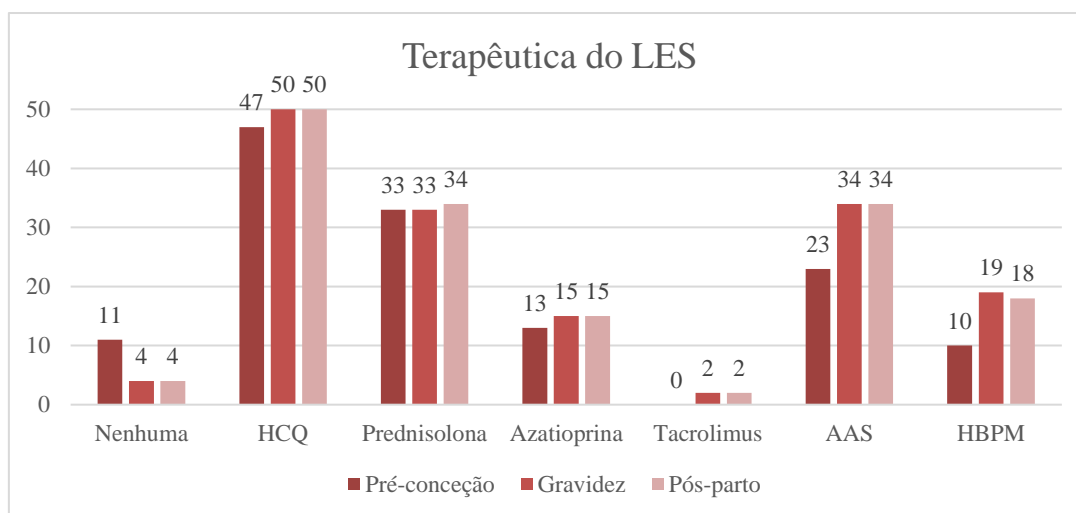
	VALOR	% (N=59)
<b>Complicações pós-parto</b>	12	20,34
Hipertensivas (HTA mulher normotensa antes)	1	1,69
Anemia	6	10,17
Hemorragia	1	1,69
Infeção	4	6,78
Infeção respiratória	2	3,36
ITU	1	1,69
Infeção da ferida operatória	1	1,69

*Figura 11 - Tabela de FA e FR relativas às complicações pós-parto*

No pós-parto, a terapêutica foi semelhante à registada durante a gravidez, apenas com mais um caso de tratamento com prednisolona e menos um com HBPM.

TERAPÊUTICA DO LES	VALOR	%(N=59)
<b>Pós-parto</b>		
Nenhuma	4	6,78
Hidroxicloroquina	50	84,75
Prednisolona	34	57,63
Azatioprina	15	25,42
Tacrolimus	2	3,39
AAS	34	57,63
HBPM	18	30,51

*Figura 12 - Tabela de FA e FR relativas à terapêutica do LES no pós-parto*



*Figura 13 - Gráfico de FA relativa aos diferentes tipos de fármacos para terapêutica do LES*

Relacionando nesta amostra os fatores preditores de desfechos adversos com os desfechos adversos selecionados, concluiu-se que o LES com envolvimento cardíaco e o LES com envolvimento pulmonar foram preditores de aborto/morte fetal, assim como o SAAF. Adicionalmente, verificou-se que a hipocomplementémia na gravidez foi preditora de complicações pós-parto. Por último, a proteinúria na gravidez e a doença ativa no período pré-concepcional foram preditores de flares na gravidez.

	PPT	RCF	PE	Aborto /morte fetal	Complicações pós-parto	Flares
<b>Doença ativa no período pré- concepcional</b>	1	0,5693	1	0,4905	1	<b><u>0,0317</u></b>
<b>Nefrite lúpica</b>	0,0925	1	0,1946	0,4905	0,3154	0,1654
<b>HTA</b>	0,4655	1	0,1946	1	1	0,4202
<b>SAAF</b>	0,5924	0,0575	1	<b><u>0,0317</u></b>	0,2444	0,6374
<b>Flares na gravidez</b>	0,6274	0,3699	1	0,6385	0,7069	-
<b>AAF positivos</b>	0,6624	0,6624	1	0,2159	0,722	0,9720

<b>Anticorpos anti-SSA positivos</b>	0,6548	0,4091	1	0,2392	1	0,0835
<b>Anticorpos anti-SSB positivos</b>	1	1	1	0,376	1	1
<b>Anticorpos anti-RNP positivos</b>	1	1	1	0,0641	1	0,6884
<b>Anticorpos anti-dsDNA positivos</b>	0,6489	1	0,4675	1	1	0,7425
<b>Trombocitopênia</b>	1	0,4231	1	0,2027	1	0,2889
<b>Hipocomplementémia</b>	0,174	0,2592	0,2675	0,376	<b><u>0,0387</u></b>	0,6676
<b>Proteinúria</b>	0,2668	0,5961	0,3279	0,4524	1	<b><u>0,0163</u></b>
<b>Complicações tromboembólicas na gravidez</b>	1	1	1	1	0,2264	-
<b>LES com envolvimento cardíaco</b>	0,1132	0,3354	1	<b><u>0,0251</u></b>	0,2264	1
<b>LES com envolvimento pulmonar</b>	1	0,4231	1	<b><u>0,0478</u></b>	1	0,2652
<b>Terapêutica antihipertensora</b>	0,4655	1	0,1946	1	1	0,4202

*Figura 14 – Valor p obtido no Teste exato de Fisher e no teste do Qui-quadrado com correção de Yates para comparação das variáveis qualitativas*

## 8. DISCUSSÃO

Neste estudo foram descritas as características, complicações e desfechos de 59 gravidezes em 52 mulheres com LES vigiadas na consulta de Medicina Materno-Fetal do Hospital de Santa Maria, durante um período de 5 anos.

Independentemente da gravidade da doença, as mulheres com LES vigiadas em consulta de Medicina Interna ou Reumatologia são referenciadas a uma consulta hospitalar de Medicina Materno-Fetal no período pré-concepcional e durante uma gravidez.

O Serviço de Obstetrícia do Hospital de Santa Maria constitui um centro de referência a nível nacional para a vigilância e tratamento de grávidas com LES.

Nos últimos anos, registou-se uma maior taxa de sobrevida e um maior número de gestações em mulheres com LES, com aumento dos desfechos positivos da gravidez. (14)

No entanto, esta doença confere à gravidez um risco elevado de complicações obstétricas, neonatais e comorbilidades maternas. (5) (7) (8)

Observou-se que a maioria das gestações (76,27%) ocorreu em mulheres que não realizaram consulta pré-concepcional, o que reflete a grande taxa de gestações não planeadas.

Neste estudo, e em concordância com o que está descrito na literatura, o LES associou-se a várias complicações: no que concerne a complicações obstétricas, registou-se a ocorrência de RCF (5) (8) (15), PE (5) (9) (15) (16), aborto/morte fetal (8) (15) (17), PPT (5) (8) (9) (15) (16) (17), elevada taxa de cesarianas (5) e diabetes gestacional (5) (8) (15); relativamente a complicações médicas maternas, verificou-se a ocorrência de infeção na gravidez (5) (16), complicações tromboembólicas (5) e complicações pós-parto, nomeadamente hemorragia, complicações hipertensivas, infeção e anemia (5).

Vários estudos têm demonstrado existir uma associação entre os desfechos adversos e determinados fatores de risco/preditores, nomeadamente: a existência de doença ativa nos 6 meses prévios à gravidez (alguns estudos referem 6 a 12 meses), nefrite lúpica prévia ou atual, flares, suspensão de HCQ, AAF (sendo o anticoagulante lúpico o mais relevante), SAAF, presença de anticorpos anti-SSA, anti-SSB ou anti-



dsDNA positivos, trombocitopénia, hipocomplementémia, proteinúria, HTA, LES com envolvimento cardíaco, LES com envolvimento pulmonar, complicações tromboembólicas e desfechos adversos prévios (7) (12) (15) (18) (19) (20) (21).

Na série apresentada, a percentagem de perda gestacional (aborto/morte fetal) foi de 10,17%. Inúmeros são os fatores de risco associados a perda gestacional: história obstétrica de abortos prévios, proteinúria, SAAF, AAF, trombocitopénia, hipocomplementémia, anticorpos anti-dsDNA positivos, HTA, flares, nefrite lúpica prévia, PE/E, doença ativa nos 6 meses prévios à concepção e LES com início na gravidez. (7) (9) (11) (17) (22). Contudo, este estudo não demonstrou associação da perda gestacional com nenhuma destas variáveis, tendo demonstrado uma associação apenas com a presença de envolvimento cardíaco ou envolvimento pulmonar da doença.

Relativamente à percentagem de perda gestacional obtida, este valor encontra-se abaixo da média verificada na literatura, com valores na ordem dos 20-30% (8)(21), em provável relação com a falta de registos de abortos precoces. O valor obtido é também semelhante ao verificado nas grávidas sem LES, que varia entre 8 a 20%. (23)

Nos 6 casos de mulheres com aborto/morte fetal registados, em 4 deles existe SAAF concomitante, sendo que esta condição se regista em 25,42% da amostra do estudo. A associação entre SAAF e desfechos obstétricos adversos já é bem conhecida: mulheres com esta síndrome demonstram uma maior probabilidade de perdas gestacionais, RCF, PPT e alterações hipertensivas na gravidez. (9) (11) (17) (22) Nesta série, esta associação foi demonstrada apenas para o aborto/morte fetal.

A prevalência de prematuridade foi de 10,17%, o que é comparável a vários estudos que reportam uma percentagem entre 2,3% e 32,7% e também à prevalência na população em geral, que é cerca de 12%. (5) (8) (10) (21) (23) Vários são os estudos que referem uma associação de PPT com alguns fatores de risco, nomeadamente: elevada atividade da doença na concepção, AAF, SAAF, flares, história obstétrica de aborto, complicações tromboembólicas, nefrite lúpica prévia, HTA, PE/E, hipocomplementémia, proteinúria, anticorpos anti-dsDNA positivos, doença tiroideia e terapêutica com uma dose de prednisolona superior a 14 mg/dia. (5) (7) (9) (11) (18) (19) Neste estudo, não foi possível demonstrar uma relação entre o PPT e nenhuma destas variáveis.

A RCF foi a complicação obstétrica mais frequente, tendo corrido em 11,86% dos casos, o que está dentro dos valores já descritos, que variam entre 5,6% e 30%, sendo apenas ligeiramente superior à taxa de RCF nas grávidas sem a doença - 10%. (5)

(8) (21) (23) Contudo, não foi possível associar este desfecho a nenhum dos preditores já descritos na literatura, nomeadamente SAAF, AAF, HTA, nefrite lúpica (13), bem como a nenhum dos preditores associados a desfechos adversos supramencionados.

No caso da PE, esta ocorreu em 2 casos (3,39%), um deles associado a nefrite lúpica e a HTA secundária nefrite lúpica, e o outro sem qualquer relação com estas variáveis. Esta percentagem encontra-se no intervalo de percentagens obtidas em diferentes estudos, que variou entre 3,4% e 30%, sendo também semelhante à percentagem verificada na população de grávidas sem LES - 4,6%. (8) (10) (5) (21) (23) Não foi demonstrada a relação entre a PE e a existência de nefrite lúpica, já descrita inúmeras vezes (9) (15). Também não se verificou relação com nenhum outro fator de risco, nomeadamente, AAF, SAAF, hipocomplementémia, anticorpos anti-RNP ou anti-dsDNA positivos (10) (24) (11) (15)(5) (25) ou outros fatores de risco suprarreferidos.

Algumas comorbilidades maternas foram verificadas, nomeadamente: diabetes gestacional em 10,17% das gestações, com valor coincidente com a literatura, que varia entre 0,9% e 16,6%. (5)(8)(21); infeção na gravidez em 3,39% das gestações, sendo que se trataram de infeções respiratórias; e 1 caso de trombose venosa superficial.

A maioria das doentes recebeu HCQ como parte do seu tratamento durante a gravidez (84,75%) e isto muito provavelmente contribuiu para os bons desfechos obtidos. A HCQ foi identificada como um fator protetor contra desfechos adversos, nomeadamente flares (12).

A exacerbação do LES ocorreu em cerca de um quarto das gestações (25,42%), sendo as manifestações mais frequentes as seguintes: rash cutâneo, artralgias, vasculite, eritema palmar e aumento da proteinúria, o que vai de encontro à literatura, que descreve que as manifestações dos flares mais frequentes são as cutâneas, articulares, renais e hematológicas. (15) (13)

Neste estudo, é desconhecido o método de avaliação da atividade da doença, uma vez que os dados foram obtidos a partir da informação contida nos processos clínicos e não existiam registos consistentes. Dada a inexistência de uma definição global para exacerbação lúpica e a possível ocorrência de alterações fisiológicas da gravidez bastante semelhantes a uma exacerbação, a prevalência de flares lúpicos é bastante discrepante nos vários estudos efetuados.

Verificou-se que o facto de o LES estar ativo no período pré-concepcional predizia a ocorrência de flares. (11) (21) Conclui-se, portanto, que a ausência de atividade da doença antes da gravidez verificada na maioria das doentes (89,83%)

contribuiu para a baixa taxa de flares de cerca de 25%, o que é comparável com outros estudos, que reportam uma incidência entre 10 e 33%. (10) (26) (27)

Já os flares no pós-parto imediato foram bastante menos significativos, com apenas um caso de petéquias nos membros inferiores associado a perda de apetite. Este caso de flare pós-parto ocorreu numa doente com registo de flare na gravidez. No entanto, não ocorreram casos suficientes para aferir se as doentes com flares na gravidez têm maior risco de desenvolver flares no pós-parto, o que se verificou em estudos anteriores. A vigilância no período pós-parto é particularmente importante, especialmente em doentes com atividade da doença aumentada na gravidez. (10)

Neste estudo, os fatores de pior prognóstico foram o LES com envolvimento cardíaco ou pulmonar, o SAAF, a hipocomplementémia e a proteinúria. No entanto, o número de gestações incluídas na amostra pode não ter sido suficiente para demonstrar algumas outras associações descritas na literatura.

Este estudo associa-se ainda às limitações inerentes a um estudo retrospectivo num único centro hospitalar. Secundariamente, a falta de registos relativamente aos níveis laboratoriais de PCR, VS e índices de atividade lúpica na gravidez tornaram impossível a análise descritiva destes fatores e a sua relação com os desfechos obstétricos.

Um dos pontos fortes do estudo é o facto de não terem sido usados critérios de exclusão relativos à atividade da doença, comorbilidades ou tipo de terapêutica, o que permitiu apresentar resultados relativos a uma população completa, que reflete um cenário real.

Em conclusão, o LES não constitui uma contra-indicação à gravidez e a maioria das grávidas apresenta desfechos favoráveis. Contudo, as grávidas com LES continuam a representar um grupo de risco para desfechos obstétricos desfavoráveis. Para melhorar os desfechos obstétricos neste tipo de doentes, é fundamental a programação da gravidez em fase de remissão clínica, uma vigilância multidisciplinar adequada da grávida e do feto e o tratamento otimizado da doença.

## 9. AGRADECIMENTOS

A realização deste Trabalho Final de Mestrado, apesar individual, só foi possível graças à colaboração e contributo, de forma direta ou indireta, de várias pessoas, às quais gostaria de exprimir algumas palavras de agradecimento e reconhecimento, em particular:

À Doutora Mónica Centeno, orientadora, pela disponibilidade, apoio, motivação e cooperação ao longo de todo o trabalho;

Aos professores da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, principalmente os da disciplina de Obstetrícia e Ginecologia, por terem intensificado o meu especial interesse por esta área;

À minha família, pela compreensão, pelo apoio financeiro e pelo constante encorajamento a fim de dar o meu melhor na elaboração deste trabalho;

Aos meus amigos, pelos momentos que me proporcionaram;

A todos os funcionários dos arquivos da consulta, do internamento e arquivo central do Hospital de Santa Maria, pela disponibilidade, pela ajuda incansável na procura dos processos e cedimento de espaço de trabalho.

A todos, reitero o meu apreço e gratidão pelo importante contributo que tiveram ao longo desta etapa da minha formação.

## 10. BIBLIOGRAFIA

1. Manson, J. J. and Rahman, A. (2006) Systemic lupus erythematosus; Orphanet Journal of Rare Diseases; 6, 1–6.
2. Giraldo-Isaza, M. A. In Maternal-Fetal Evidence Based Guidelines; Berghella V., Ed.; CRC Press, Taylor & Francis Group, 2017; p. 246.
3. Gatto, M., Zen, M., Ghirardello, A., et al. (2013) Emerging and critical issues in the pathogenesis of lupus, *Autoimmun. Rev.*, 12, 523–536.
4. Ostensen, M. and Clowse, M. (2013) Pathogenesis of pregnancy complications in systemic lupus erythematosus, *Curr. Opin. Rheumatol.*, 25, 591–596.
5. Clowse, M. E. B., Jamison, M., Myers, E., et al. (2008) A national study of the complications of lupus in pregnancy, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 199, 1–6.
6. Wallenius, M., Salvesen, K., Daltveit, A. K., et al. (2014) Systemic Lupus Erythematosus and Outcomes in First and Subsequent Births Based on Data From a National Birth Registry, *Arthritis Care Res.*
7. Bundhun, P. K., Soogund, M. Z. S. and Huang, F. (2017) Impact of systemic lupus erythematosus on maternal and fetal outcomes following pregnancy: A meta-analysis of studies published between years 2001–2016, *J. Autoimmun.*, 79, 17–27.
8. Abdwani, R., Al Shaqsi, L. and Al-Zakwani, I. (2018) Neonatal and obstetrical outcomes of pregnancies in systemic lupus erythematosus, *Oman Med. J.*, 33, 15–21.
9. Deguchi, M., Maesawa, Y., Kubota, S., et al. (2018) Factors associated with adverse pregnancy outcomes in women with systematic lupus erythematosus, *J. Reprod. Immunol.*, 125, 39–44.

10. Kroese, S. J., Abheiden, C. N. H., Blomjous, B. S., et al. (2017) Maternal and Perinatal Outcome in Women with Systemic Lupus Erythematosus: A Retrospective Bicenter Cohort Study, *J. Immunol. Res.*, 2017, 1–9.
11. Borella, E., Lojacono, A., Gatto, M., et al. (2014) Predictors of maternal and fetal complications in SLE patients: a prospective study, *Immunol. Res.*, 60, 170–176.
12. Clowse, M. E. B., Magder, L., Witter, F., et al. (2006) Hydroxychloroquine in lupus pregnancy, *Arthritis Rheum.*, 54, 3640–3647.
13. Fischer-Betz, R. and Specker, C. (2017) Pregnancy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 31, 397–414.
14. Clark, C. A., Spitzer, K. A. and Laskin, C. A. (2005) Decrease in pregnancy loss rates in patients with systemic lupus erythematosus over a 40-year period., *J. Rheumatol.*, 32, 1709 LP-1712.
15. Diniz-Da-Costa, T., Centeno, M., Pinto, L., et al. (2012) Lupus eritematoso sistémico e gravidez, *Acta Med. Port.*
16. Arkema, E. V., Palmsten, K., Sjöwall, C., et al. (2016) What to Expect When Expecting With Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A Population-Based Study of Maternal and Fetal Outcomes in SLE and Pre-SLE, *Arthritis Care Res.*, 68, 988–994.
17. Clowse, M. E. B., Magder, L. S., Witter, F., et al. (2006) Early Risk Factors for Pregnancy Loss in Lupus, *Obstet. Gynecol.*, 107, 293–299.
18. Clowse, M. E. B., Magder, L. S., Witter, F., et al. (2005) The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes, *Arthritis Rheum.*, 52, 514–521.
19. Moroni, G., Doria, A., Giglio, E., et al. (2016) Fetal outcome and recommendations of pregnancies in lupus nephritis in the 21st century. A

- prospective multicenter study, *J. Autoimmun.*, 74, 6–12.
20. Buyon, J. P., Kim, M. Y., Guerra, M. M., et al. (2015) Predictors of pregnancy outcomes in patients with lupus: A cohort study, *Ann. Intern. Med.*, 163, 153–163.
  21. Teh, C. L., Wan, S. A., Cheong, Y. K., et al. (2017) Systemic lupus erythematosus pregnancies: Ten-year data from a single centre in Malaysia, *Lupus*, 26, 218–223.
  22. Stojan, G., Baer, A. N. and Stojan, G. (2016) Flares of systemic lupus erythematosus during pregnancy and the puerperium : prevention , diagnosis and management, 8409, 439–453.
  23. Bermas, B. L. and Smith, N. A. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus <https://www.uptodate.com/contents/pregnancy-in-women-with-systemic-lupus-erythematosus#H452135627>.
  24. Moroni, G., Doria, A., Giglio, E., et al. (2016) Maternal outcome in pregnant women with lupus nephritis. A prospective multicenter study, *J. Autoimmun.*, 74, 194–200.
  25. Lateef, A. and Petri, M. (2012) Management of pregnancy in systemic lupus erythematosus, *Nat. Rev. Rheumatol.*, 8, 710–718.
  26. Cortes-Hernandez, J. (2002) Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies, *Rheumatology*.
  27. Le Thi Huong, D., Wechsler, B., Vauthier-Brouzes, D., et al. (1997) Outcome of planned pregnancies in systemic lupus erythematosus: a prospective study on 62 pregnancies., *Br. J. Rheumatol.*